

# **Új, bioaktív félszintetikus ekdiszteroid származékok előállítása**

Doktori értekezés tézise

**Dr. Csábi József**

Szegedi Tudományegyetem  
Farmakognóziai Intézet

Szeged  
2017



Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Farmakognózia Ph.D. program  
Programvezető: Prof. Hohmann Judit, DSc.

**Farmakognóziai Intézet**

Témavezető:  
**Dr. Hunyadi Attila, Ph.D.**

**Új, bioaktív félszintetikus ekdiszteroid származékok  
előállítása**

Doktori értekezés tézisei

**Dr. Csábi József**

**Szigorlati Bizottság:**

**Elnök:** Prof. Máthé Imre, DSc.

**Tagok:** Prof. Kéry Ágnes, DSc., Prof. Péter Antal, DSc.

**Bíráló Bizottság:**

**Elnök:** Prof. Révész Piroska, DSc.

**Opponensek:** Prof. Wölfling János, DSc., Prof. Perjési Pál, DSc.

**Tagok:** Dr. Szakonyi Zsolt, Ph.D., Dr. Minorics Renáta, Ph.D.

Szeged  
2017



## BEVEZETÉS

Az ekdiszteroidok a szteroid hormonok egy nagyszámú, változatos csoportját képezik, és mind rovarokban, mind növényekben egyaránt megtalálhatók. Ízeltlábúakban a vedlési és szaporodási folyamatokat szabályozzák, növényekben pedig védelmi szerepet töltenek be a különböző kártevőkkel szemben. A természetben legnagyobb mennyiségben előforduló, és egyúttal biológiai hatását illetően leginkább vizsgált ekdiszteroid a 20-hidroiekdizon (20E, **1**), amely rendszerint sok, kisebb mennyiségben jelenlevő fitoekdiszteroid kíséretében fordul elő a növényekben. Az elmúlt öt évtized során több mint 480 ekdiszteroidot izoláltak különböző növényi forrásokból, melyek mintegy negyedét Prof. Báthori Mária kutatócsoportja fedezte fel elsőként a Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézetében.

A vegyületek szerkezetére jellemző a szteránváz, melynek A- és B-gyűrűje rendszerint *cisz*-anellációjú, a C- és a D-gyűrűk pedig *transz*-állásban kapcsolódnak egymáshoz. Jellemzően a B-gyűrűn helyezkedik el a vegyületek kromofór csoportja, a 17-es számú szénatomhoz pedig többnyire egy oldallánc kapcsolódik. A vegyületek meglehetősen polárisak a számos hidroxil-csoportnak köszönhetően, melyeken keresztül glikozidikus-, észter- és éterkötéseket alakíthatnak ki.

Minthogy az ekdiszteroidok képesek az ízeltlábúak hormonális folyamatait felborítani, számos próbálkozás irányult arra, hogy belőlük természetes rovarirtó szereket fejlesszenek ki, azonban végül ilyen célú piaci forgalmazásuk nem valósult meg. Emlősökben a vegyületek rendkívül alacsony toxicitást mutatnak, és habár nem lépnek kölcsönhatásba azok szteroid hormonháztartásával, mégis számos (jótevény) hatást fejtenek ki. Erre példa a már több tanulmányban megvizsgált anabolikus hatás is, melynek hátterében feltehetően az Akt kináz aktiválódása által kiváltott fokozott fehérje szintézis áll. A 20E „általános erősítő” hatását alapul véve ezt az anyagot számos étrend-kiegészítő termék formájában forgalmazzák világszerte. Ezenkívül leírták sebgyógyító, antidiabetikus és koleszterinszint-csökkentő hatását is.

A 20E többféle félszintetikus átalakítás kiindulási anyagául szolgálhat, és számos tanulmányban tettek már kísérletet arra, hogy belőle más, kevésbé elterjedt ekdiszteroidot állítsanak elő különböző kémiai módosítások révén. Az itt bemutatott doktori munka kiindulási alapjául azok a szerkezet-hatás összefüggések (SAR) szolgáltak, melyeket

kutatócsoportunk nagyszámú természetes ekdiszteroid, valamint ezek félszintetikus származékainak rákos sejtek multidrog-rezisztenciájára (MDR) gyakorolt hatását vizsgálva állapított meg.

## CÉLKITŰZÉSEK

Új, MDR-moduláló ekdiszteroid-származékok után kutatva a doktori munka során az alábbi célok megvalósítását tűztük ki:

**1. Új, biológiailag aktív félszintetikus ekdiszteroid származékok előállítás.** A tervezett szerkezeti módosítások magukba foglalták dioxolán-gyűrű(k) kialakítását, a 20E báziskatalizált auto-oxidációját, az ekdiszteroid oldallánc lehasítását, valamint fluorozást.

**2. Az előállított vegyületek biológiai vizsgálata.** A vegyületek 1) különböző szenzitív és multidrog-rezisztens sejtvonalakra gyakorolt antiproliferatív hatásának, 2) az ABCB1 transzporter funkcionális gátlásának, 3) doxorubicinnel, illetve más kemoterápiás szerekkel való kombinációban a rákos sejtekre gyakorolt kemoszenzitizáló hatásának, és/vagy 4) az Akt-foszforilációra gyakorolt hatásának vizsgálata.

**3. Új szerkezet-hatás összefüggések (SAR) megállapítása.** Annak megfigyelése, hogy a különböző szerkezeti módosítások miként befolyásolják a vegyületek multidrog-rezisztenciára gyakorolt hatását.

## ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK

### Kiindulási anyagok

A kiindulási anyagot, a 20E-t (**1**, a *Cyanotis arachnoidea* gyökeréből 90%-os tisztaságban izolálva) a Shaanxi KingSci Biotechnology Co. Ltd. (Shanghai, Kína) vállalatától vásároltuk, majd újrakristályosítottuk. A dakrihainanszteron (**2**), 2-dezoxi-20-hidroxiiekdizon (**3**), ajugaszteron C (**4**) és a polipodin B (**5**) vegyületeket korábbi munka során *Ajuga*, *Serratula* és *Silene* fajokból izoláltuk.

### Ekdiszteroid származékok előállítása

A **6-28** ekdiszteroid származékokat 20E-t különböző aldehidekkel/ketonokkal – foszformolibdénsav által biztosított – savas körülmények között reagáltatva, metanolos közegben állítottuk elő egy lépésben. A reakcióelegyeket oszlopkromatográfiás (CC),

rotációs rétegekromatográfiás (RPC), fordított fázisú nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfiás (RP-HPLC), illetve acetonitrilből való újrakristályosítás formájában tisztítottuk tovább. A **29-36** vegyületeket hasonló módon, de két egymás utáni lépésben állítottuk elő, melyben egy 20,22-es helyzetben monoszubsztituált dioxolán 2,3-as helyzetű hidroxil-csoportjait reagáltattuk. A **37-42** vegyületek előállításánál először fenilbórsavval levédtük a 20E reaktívabb 20,22-es helyzetű diolját, amely védőcsoportot a 2,3-as helyzetű dioxolángyűrű kialakítása után hidrogén-peroxiddal eltávolítottunk. A tiszta termékeket RPC segítségével nyertük ki.

A 20E báziskatalizált auto-oxidációját NaOH vizes-metanolos közegben történő alkalmazásával végeztük, amely során többlépéses tisztítási folyamatban, centrifugális megoszlásos kromatográfia (CPC), CC, preparatív rétegekromatográfia (prep. TLC) és RP-HPLC alkalmazásával állítottuk elő a tiszta vegyületeket (**43-50**). A reakció folyamatát HPLC segítségével nyomon követtük, és az egyes vegyületek koncentrációját különböző időpontokban meghatároztuk.

Az **51-55** vegyületeket a megfelelő ekdiszteroidokból (**1-5**) oxidatív oldallánc-hasítással, [bisz(trifluoroacetoxi)]jód]benzol (PIFA) alkalmazásával állítottuk elő, majd CPC, RPC, ill. RP-HPLC módszerekkel tisztítottuk. A posztsteronból (**51**) a 2,3-as diol szubsztituálásával állítottuk elő az **56-64** dioxolán származékokat. Ezeket a reakciókat *p*-toluol-szulfonsav katalizátorral végeztük, és a tiszta termékeket RPC és RP-HPLC segítségével nyertük ki.

A **65-68** vegyületeket a **20**-as vegyületből állítottuk elő (dietilamino)szulfur-trifluorid (DAST) reagenssel történő fluorozással, majd CC- és RP-HPLC-vel való tisztításával.

#### A szerkezet-meghatározás módszerei

Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározása tömegspektroszkópiás, valamint egy- és kétdimenziós NMR-spektroszkópiás módszerek alkalmazásával történt.

#### A vegyületek biológiai hatásának vizsgálata

A biológiai hatásvizsgálatok során tíz humán sejtvonalat (emlőkarcinóma sejteket: MCF7, MCF7<sub>dox</sub>, MDA-MB-231, T47D; prosztaták sejteket: PC3 és LNCaP; epidermális ráksejteket: KB-3-1 és KB-C-1; és neuroblasztóma sejteket: SH-SY5Y) alkalmaztunk. A vizsgálatokhoz két egér T-sejt limfóma sejtvonalat is felhasználtunk: az L5178 sejtvonalat, valamint ennek multidrog-rezisztens L5178<sub>MDR</sub> megfelelőjét. Az Akt-foszforilációs vizsgálatokat C2C12 egér vázizomrostokon végeztük.

A vegyületek antiproliferatív hatásvizsgálatát sorozathígítási módszerrel, 96 lyukú mikroplate-en MTT-assay alkalmazásával végeztük el. Az ABCB1 transzporter gátlást az L5178<sub>MDR</sub> sejteken a rodamin 123 – mint fluoreszcens festék – sejten belüli felhalmozódását mérve vizsgáltuk flow cytometria segítségével. A kombinációs vizsgálatokat a checkerboard mikroplate módszer alkalmazásával hajtottuk végre, melyben a sejteket a tumorelleses szer (doxorubicin, paklitaxel, ciszplatin, illetve vinkrisztin) és a vizsgált ekdiszteroid kombinációjával kezeltük. Ahol lehetett, kombinációs index (CI) értékeket számítottunk Chou módszerét felhasználva, ahol a  $CI < 1$ ,  $CI = 1$  és  $CI > 1$  rendre szinergizmust, additív hatást, illetve antagonista hatást jelöl. Az oxidált ekdiszteroid származékok Akt-foszforilációra gyakorolt hatását C2C12 egér vázizomsejteken vizsgáltuk.

## EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

### Félszintetikus ekdiszteroid-származékok előállítás

A 20E 2,3-as és 20,22-es helyzetű dioljait savkatalizált reakcióban aldehidekkel, valamint ketonokkal reagáltatva dioxolán-gyűrűt képeztünk a 20,22-es (**6-19**), a 2,3-as (**37-42**), illetve mindkét pozícióban (**20-36**). A kiindulási vegyület két diolja közül a 20,22-es helyzetű volt reaktívabb. A reakció során új sztereocenterek alakultak ki: a C-29 szénatomhoz kapcsolódó nagyobb szubsztituens preferáltan az R<sup>4</sup>-pozíciót vette fel, míg a C-28 sztereocenter esetében a R<sup>1</sup>-pozíció volt a kedvező. A vegyületek szerkezete az **1. ábrán** látható.

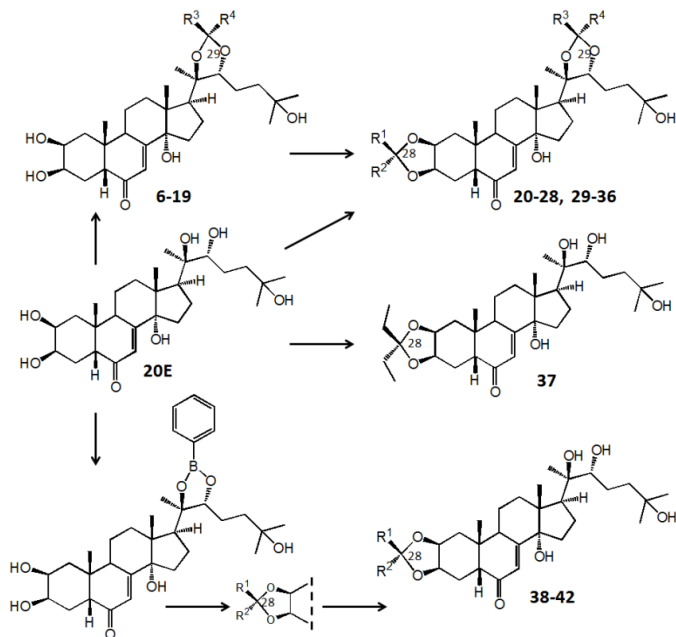
A 20E molekuláris oxigén által megvalósuló auto-oxidációjához bázis katalízist (NaOH) alkalmaztunk kis koncentrációban, és a **43-50** termékeket izoláltuk (lásd: **2. ábra**). A reakció időbeli előrehaladását, és az egyes termékek képződését nyomon követtük. A **47** és **48** vegyületek a dezmotrópiának – a tautóméria egyik típusának – ritka példáját képviselik, ahol az ugyanazon oldószerben feloldott tautomerek tisztán (a másik tautomer jelenléte nélkül), stabil formában izolálhatók.

Különböző ekdiszteroidok (**1-5**) 20,22-es helyzetű hidroxil-csoportjai között oldallánc-hasítást végeztünk PIFA reagens alkalmazásával, melynek eredményeként az **51-55** vegyületeket kaptuk (lásd: **3. ábra**).

A posztsteron (**51**) 2,3-as helyzetű diolján dioxolán-gyűrűt alakítottunk ki a 20E dioxolán-származékainak előállításához hasonló módon, viszont hosszabb reakcióidő és nagyobb mennyiségű reagens alkalmazásával. A kapott vegyületek (**56-64**) szerkezete a **4. ábrán** látható.

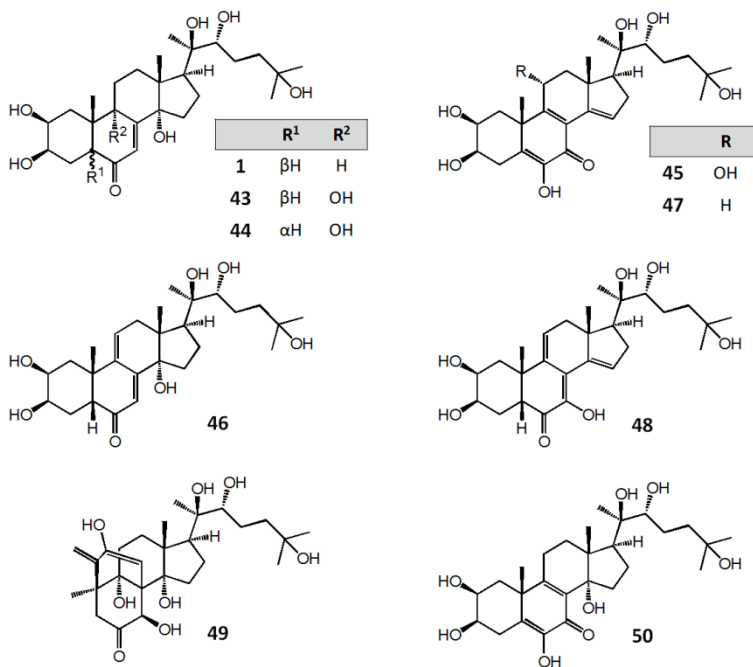


A **20**-as számú vegyület DAST reagenssel történő reakciója során a 14-OH fluor-szubsztitúciója vagy eliminációja, illetve a 25-OH fluor-szubsztitúciója valósult meg, melynek eredményeként kaptuk a **65-68** vegyületeket (lásd: **5. ábra**).

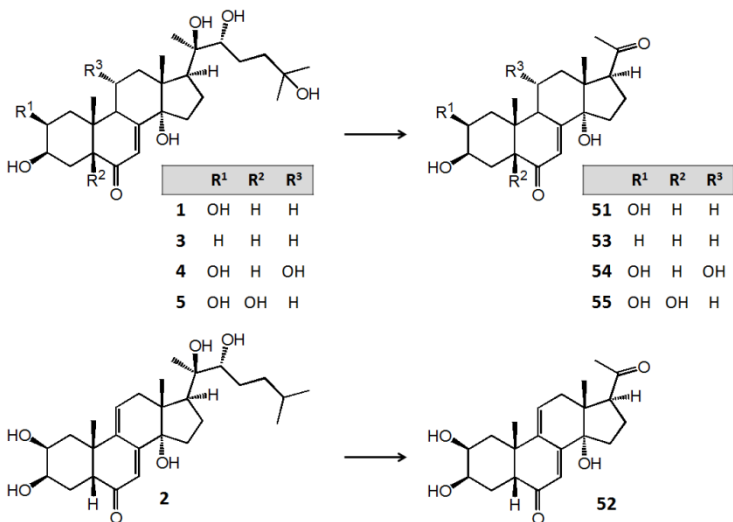


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>6</b>	-	-	-Me	-Me	<b>24</b>	-Ph	-H	-H	-Ph
<b>7</b>	-	-	-H	- <i>n</i> -Pr	<b>25</b>	-H	-Ph	-H	-Ph
<b>8</b>	-	-	-H	- <i>n</i> -Bu	<b>26</b>	- <i>n</i> -Pr	-H	-H	- <i>n</i> -Pr
<b>9</b>	-	-	-Et	-Et	<b>27</b>	- <i>n</i> -Bu	-H	-H	- <i>n</i> -Bu
<b>10</b>	-	-	-Me	- <i>i</i> -Bu	<b>28</b>	-Et	-Et	-Et	-Et
<b>11</b>	-	-	-H	-3-MeO-4-OH-Ph	<b>29</b>	-Me	-H	-Me	-Me
<b>12</b>	-	-	-3-MeO-4-OH-Ph	-H	<b>30</b>	-Et	-Me	-Me	-Me
<b>13</b>	-	-	-H	- <i>E</i> -ethenylbenzyl	<b>31</b>	-Me	-Me	-H	- <i>n</i> -Pr
<b>14</b>	-	-	-H	- <i>Z</i> -ethenylbenzyl	<b>32</b>	-Me	-Me	-Et	-Et
<b>15</b>	-	-	-H	-4-benzyloxyphenyl	<b>33</b>	-Me	-Me	-Me	- <i>i</i> -Bu
<b>16</b>	-	-	-4-benzyloxyphenyl	-H	<b>34</b>	-Me	-Me	-H	-Ph
<b>17</b>	-	-	-Me	-Ph	<b>35</b>	-Me	-Me	-Me	-Ph
<b>18</b>	-	-	-Me	-Et	<b>36</b>	- <i>n</i> -Pr	-H	-Me	-Me
<b>19</b>	-	-	-H	-Ph	<b>37</b>	-Et	-Et	-	-
<b>20</b>	-Me	-Me	-Me	-Me	<b>38</b>	-Me	-Me	-	-
<b>21</b>	-Me	-Et	-Me	-Et	<b>39</b>	-Et	-H	-	-
<b>22</b>	-Et	-Me	-H	-Me	<b>40</b>	- <i>n</i> -Bu	-H	-	-
<b>23</b>	-Me	-H	-Me	-Et	<b>41</b>	-Me	- <i>i</i> -Bu	-	-
					<b>42</b>	- <i>i</i> -Bu	-Me	-	-

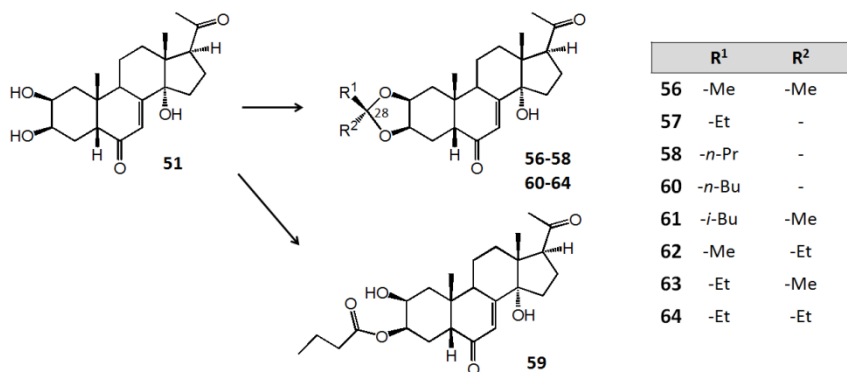
**1. ábra** – Fél szintetikusan előállított ekdiszteroid-dioxolánok (**6-42**)



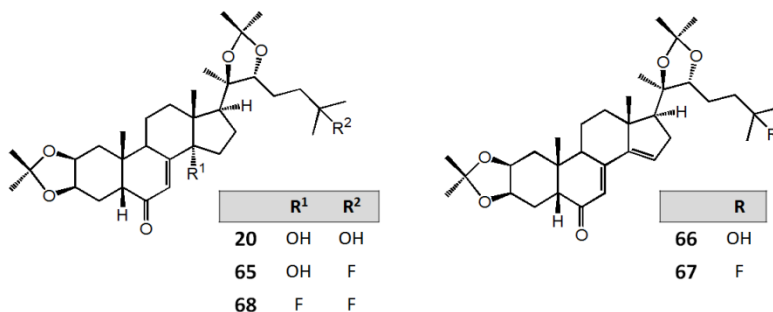
**2. ábra** – A20E auto-oxidációjával előállított oxidált ekdiszteroid-származékok (**43-50**)



**3. ábra** – Oldallánc-hasítással nyert ekdiszteroid-származékok (**51-55**)



**4. ábra** – Posztsteronból előállított ekdiszteroid-származékok (56-64)



**5. ábra** – A 20-as vegyület DAST általi fluorozásával nyert ekdiszteroid származékok (65-68)

#### Az előállított vegyületek szerkezet-meghatározása

A vegyületek tömegspektrumait pozitív módon, APCI és ESI mérésekkel vettük fel. A szerkezet-meghatározás egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiás módszerekkel történt. A dioxolán származékok esetében a 20E 2, 3, 20 és 22-es helyzetű hidrogén- és szénatomjainak szignáljait az előállított vegyületek megfelelő jeleivel összehasonlítva jelentős eltolódás látszott, ami dioxolán-gyűrű kialakulására utal. Az újonnan kialakuló sztereocenterek (C-28 és C-29) konfigurációját 2D ROESY és sel-ROE vizsgálatokkal állapítottuk meg. A 20E auto-oxidációja során a szteránváz szerkezetében bekövetkező változások – kettős kötések és hidroxil-csoportok megjelenése – nyomon követhető volt a megfelelő <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-spektrumok szignáljainak nagyobb  $\delta$ -értékek felé történő

eltolódásában. A **44-es** vegyület H-5 protonjának egyedi  $\alpha$ -térállását egyértelműen igazolták a sel-ROESY mérések. Az oldallánc lehasításával egy karbonil-csoport alakult ki a C-20-as helyzetben, ami jellegzetes kémiai eltolódású ( $\delta_c = 212,5$  ppm) szignál formájában jelent meg a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokban. A posztszteron dioxolán származékainak esetében a 2,3-as helyzetű dioxolángyűrű jelenlétét a megfelelő proton- és szénspektrumok H-2,3 és C-2,3 jeleinek nagyobb  $\delta$ -értékek felé történő eltolódása igazolta. Hasonlóan a többi előállított dioxolán-származékhoz, ezen vegyületek esetében is az újonnan létrejött sztereocenterhez a nagyobb szubsztituens preferáltan  $R^1$ -pozícióban kapcsolódott, amit a szelektív egydimenziós ROESY vizsgálatok igazoltak. A fluorozott vegyületek esetében a fluor-szubsztitúció jellegzetes változásokat eredményezett az NMR spektrumokban. Az  $\alpha$ -helyzetű, vagyis a közvetlenül a fluorhoz kapcsolódó szénatom jelének eltolódási értékében mintegy 20-25 ppm paramágneses, a  $\beta$ -helyzetben 2-3 ppm diamágneses, míg a  $\gamma$ -helyzetben kevesebb, mint 1 ppm eltolódás jelentkezett. Továbbá a közvetlen, geminális és vicinális csatolások jellegzetes jelhasadást okoztak a  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -spektrumokban. Igazoltuk, hogy a 14-es szénatom konfigurációja nem változott meg a fluor-szubsztitúció során, ami alátámasztja a reakció feltételezett  $S_N1$  típusú mechanizmusát.

#### A vegyületek biológiai aktivitása és kapcsolódó szerkezet-hatás összefüggések

Az ekdiszteroid dioxolánok (**6-42** és **56-64**) antiproliferatív hatását különböző sejtvonalakon vizsgáltuk. A vegyületek többsége – a 20E-vel ellentétben – sejtnövekedést gátló hatást mutatott. Ugyanakkor, ez az aktivitás többnyire gyengének mutatkozott az L5178 sejtvonalon, és sok esetben még gyengébbnek bizonyult a rezisztens L5178<sub>MDR</sub> sejteken. Megállapítottuk, hogy a 20E két dioljának szubsztitúciója közül a 20,22-es helyzetben történő dioxolángyűrű-képzés nagyobb hatással van a vegyületek antiproliferatív hatására, míg a 2,3-as helyzetű szubsztitúció elhanyagolható jelentőségű ilyen szempontból. Például, a 20E változatlan oldalláncú 2,3-monoszubsztituált származékai (**37-42**) a 20E-hez hasonlóan nem gátolták a sejtnövekedést. Azonban dioxolángyűrű kialakítása a 20,22-es helyzetben jelentős növekedést okozhat antiproliferatív hatás tekintetében, kiváltképp, mikor a szubsztituens egy apoláris fenilcsoportot is tartalmaz (mint például a **13-16**, **24**, **25**, **34** és **35** vegyületek esetében). Az oldallánc eltávolítása nem járul hozzá számottevően a vegyületek antiproliferatív hatásához. A **20** és **65-68** vegyületek

esetében a 25-ös vagy a 14- és 25-ös helyzetű fluor-szubsztitúció csak kis mértékben változtatta meg a kiindulási **20**-as jelzésű vegyület antiproliferatív hatását, míg ugyanakkor a  $\Delta^{14,15}$  kettős kötés kialakulása jelentős növekedést okozott az aktivitásban. Az eredményeket az **1. és 2. táblázat** mutatja be.

**1. táblázat** – A **6-36** és **56-68** ekdiszteroid származékok  $IC_{50}$  értéke az L5178 és annak multidrog-rezisztens párja, az L5178<sub>MDR</sub> sejtvonalon. Az adatok három párhuzamos mérés átlagát mutatják a standard hiba (SEM) feltüntetésével.

vegyület	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	
	L5178	L5178 <sub>MDR</sub>
1 (20E)	> 150	> 150
6	> 150	> 150
7	40.6 $\pm$ 3.6	> 150
8	21.4 $\pm$ 1.4	57.8 $\pm$ 5.7
9	77.0 $\pm$ 1.5	92.7 $\pm$ 2.0
10	18.5 $\pm$ 1.8	35.7 $\pm$ 0.5
11	92.3 $\pm$ 23.1	> 150
12	98.9	> 150
13	36.7 $\pm$ 0.8	89.4 $\pm$ 14.4
14	45.0 $\pm$ 9.6	> 150
15	31.6 $\pm$ 5.3	43.2 $\pm$ 2.7
16	41.0 $\pm$ 6.8	59.5 $\pm$ 5.8
17	34.1 $\pm$ 3.3	38.8 $\pm$ 0.4
18	68.9 $\pm$ 2.1	> 150
19	50.0 $\pm$ 3.4	> 150
20	82.9 $\pm$ 1.0	106.1 $\pm$ 3.3
21	51.2 $\pm$ 1.5	56.0 $\pm$ 6.4
22	99.6 $\pm$ 5.2	> 150
23	52.6 $\pm$ 1.5	87.8 $\pm$ 10.9
24	20.3 $\pm$ 0.8	22.4 $\pm$ 0.8
25	30.2 $\pm$ 1.2	38.3 $\pm$ 1.1
26	19.5 $\pm$ 2.6	30.6 $\pm$ 1.4

vegyület	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	
	L5178	L5178 <sub>MDR</sub>
27	19.9 $\pm$ 0.03	25.5 $\pm$ 3.4
28	52.6 $\pm$ 12.9	49.7 $\pm$ 3.9
29	> 150	> 150
30	> 150	> 150
31	75.2 $\pm$ 12.1	64.4 $\pm$ 13.7
32	77.5 $\pm$ 20.7	75.9 $\pm$ 3.1
33	72.2 $\pm$ 9.8	66.8 $\pm$ 4.7
34	42.0 $\pm$ 18.9	42.7 $\pm$ 2.6
35	41.6 $\pm$ 6.7	46.5 $\pm$ 7.0
36	62.6 $\pm$ 16.8	64.7 $\pm$ 7.3
56	95.7 $\pm$ 0.6	> 150
57	91.1 $\pm$ 4.2	> 150
58	74.3 $\pm$ 2.3	> 150
59	97.8 $\pm$ 2.1	> 150
60	72.2 $\pm$ 0.6	> 150
61	59.6 $\pm$ 0.8	55.4 $\pm$ 4.9
62	92.5 $\pm$ 1.0	85.7 $\pm$ 1.1
63	95.2 $\pm$ 1.4	87.7 $\pm$ 1.1
64	97.0 $\pm$ 5.8	91.6 $\pm$ 7.0
65	48.3 $\pm$ 0.2	50.1 $\pm$ 2.1
66	14.6 $\pm$ 0.3	19.3 $\pm$ 0.5
67	14.1 $\pm$ 0.8	17.4 $\pm$ 1.2
68	88.6 $\pm$ 1.1	82.3 $\pm$ 1.4

**2. táblázat** – A **20**, valamint a **65-68** ekdiszteroid származékok  $IC_{50}$  értéke emlőkarcinóma (MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-361 és T47D), valamint neuroblasztóma (SH-SY5Y) sejtvonalakon. Az adatok három párhuzamos mérés átlagát mutatják a standard hiba (SEM) feltüntetésével.

vegyület	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)				
	MCF-7	T47D	MDA-MB-231	MDA-MB-361	SH-SY5Y
20	75.1 $\pm$ 3.4	84.7 $\pm$ 3.9	106.1 $\pm$ 7.2	69.2 $\pm$ 6.0	126.8 $\pm$ 9.8
65	63.1 $\pm$ 2.3	70.3 $\pm$ 1.3	48.9 $\pm$ 2.0	30.9 $\pm$ 2.6	70.7 $\pm$ 4.1
66	30.1 $\pm$ 0.8	10.9 $\pm$ 0.3	38.5 $\pm$ 3.8	13.8 $\pm$ 0.4	20.8 $\pm$ 0.3
67	43.8 $\pm$ 1.7	17.4 $\pm$ 1.0	50.2 $\pm$ 2.6	11.8 $\pm$ 1.2	18.8 $\pm$ 1.2
68	127.5 $\pm$ 4.3	49.2 $\pm$ 5.0	98.4 $\pm$ 17.2	53.8 $\pm$ 5.7	125.6 $\pm$ 13.2

A dioxolán származékok (**6-36** és **56-68**) ABCB1 efflux pumpa gátló hatásának vizsgálatakor, rendszerint a nagyobb koncentráció (20  $\mu$ M) alkalmazása erősebb gátló-, ill. citotoxikus hatást eredményezett. Az oldallánc lehasítása nem járt együtt a pumpa gátló hatás megjelenésével: sem a 20E, sem pedig az annak lánchasításával keletkező posztszteron 2,3-dioxolán származékai (**56-64**, a **61-es** jelzésű vegyület kivételével) nem mutattak aktivitást ezekben a vizsgálatokban. A **65-68-as** számú vegyületek esetében a 14-OH eliminációja, valamint a 14-es, illetve 25-ös helyzetű fluor-szubsztitúció jelentős növekedést eredményezett ABCB1-gátlást illetően (lásd: **3. táblázat**).

**3. táblázat** – Fluoreszcens aktivitási ráta (FAR) a vizsgált vegyületek (**6-36** és **56-68**) 2, ill. 20  $\mu$ M-os koncentrációjának alkalmazása esetén. Csillaggal (\*) jelöltük, amennyiben citotoxikus hatás mutatkozott az adott koncentrációnál, és így a FAR érték meghatározása nem volt releváns. A pozitív kontroll verapamil (20,4  $\mu$ M), valamint a negatív kontroll DMSO (0,2%) FAR értéke rendre 5,73 és 0,72 volt.

vegyület	FAR	
	2 $\mu$ M	20 $\mu$ M
1 (20E)	1.70	1.76
6	-	1.53
7	1.02	4.04
8	2.40	40.76
9	1.42	1.40
10	1.53	98.74
11	0.87	7.85
12	0.87	0.87
13	0.77	1.01
14	0.76	0.91
15	1.11	*
16	1.00	109.40
17	1.21	94.56
18	0.95	1.04
19	1.04	1.69
20	3.33	11.28
21	29.96	45.35
22	6.47	53.49
23	10.00	55.81
24	51.97	*
25	1.08	82.68
26	43.81	*

vegyület	FAR	
	2 $\mu$ M	20 $\mu$ M
27	114.64	*
28	14.71	*
29	3.88	14.07
30	1.41	17.67
31	1.68	60.67
32	2.21	68.46
33	51.67	75.17
34	10.98	67.78
35	61.67	*
36	3.47	63.22
56	1.06	1.54
57	1.20	1.25
58	1.02	4.24
59	0.84	1.02
60	0.95	2.95
61	2.63	30.85
62	0.84	1.16
63	0.73	0.87
64	0.75	1.10
65	1.59	38.62
66	1.28	57.36
67	31.15	109.37
68	11.02	89.78

A 20E-t, valamint annak dioxolán származékait (a **37-42** vegyületek kivételével) a checkerboard microplate módszerrel vizsgáltuk doxorubicinnel való kombinációban L5178<sub>MDR</sub> sejteken. Valamennyi származék esetében szinergizmust figyeltünk meg, vagyis a multidro-g-rezisztens egér limfóma sejtek doxorubicinnel szembeni érzékenysége nőtt. Ez a hatás kifejezettebb volt a 2,3;20,22-diszubsztituált dioxolánok esetében a 20,22-monosubsztituáltakéhoz képest. A C-28 és C-29 epimer párokat összehasonlítva akkor volt megfigyelhető erősebb hatás, ha a nagyobb szubsztituens a 28-as helyzetben R<sup>2</sup>-, míg a 29-es helyzetben R<sup>3</sup>-pozícióban volt. A 29-es szénatomhoz kapcsolódó lánc hosszának 3 szénatomig történő növelésével egyre nagyobb hatást észleltünk, azonban hosszabb szénlánc esetén az aktivitás csökken. Aromás csoportok beépítése nem okozott hatáserősödést, azonban az aromás gyűrű további szubsztitúciója igen. A 29-es szénatomhoz β-helyzetben metilcsoport kapcsolása hatáserősödéshez vezetett a megfelelő szubsztituátlan 29α-feniil származékok hatásához képest (lásd: **4. táblázat**).

**4. táblázat** – Az **1, 6-36** és **65-68** vegyületek doxorubicinnel való leghatásosabb arányú elegyeinek kombinációs index (CI) értékei 50-, 75- és 90%-os gátlás esetén az ABCB1-expresszálo L5178<sub>MDR</sub> sejtvonalon. A CI < 1, CI = 1, CI > 1 rendre szinergizmust, additív hatást és antagonizmust jelöl. . CI<sub>avg</sub> = (CI<sub>50</sub> + 2 × CI<sub>75</sub> + 3 × CI<sub>90</sub>)/6, r a medián-hatás görbe lineáris korrelációs együtthatóját jelenti.

	komb. arány	CI érték			CI <sub>avg</sub>	r		komb. arány	CI érték			CI <sub>avg</sub>	r
		ED <sub>50</sub>	ED <sub>75</sub>	ED <sub>90</sub>					ED <sub>50</sub>	ED <sub>75</sub>	ED <sub>90</sub>		
<b>1</b>	20.4 : 1	2.00	2.02	2.04	<b>2.03</b>	0.997	<b>23</b>	20.4 : 1	0.31	0.22	0.17	<b>0.21</b>	0.978
<b>6</b>	20.4 : 1	0.84	0.54	0.35	<b>0.49</b>	0.955	<b>24</b>	20.4 : 1	0.70	0.69	0.74	<b>0.71</b>	0.998
<b>7</b>	81.6 : 1	0.91	0.31	0.11	<b>0.31</b>	0.989	<b>25</b>	20.4 : 1	0.54	0.40	0.31	<b>0.38</b>	0.947
<b>8</b>	40.8 : 1	0.56	0.58	0.78	<b>0.68</b>	0.870	<b>26</b>	20.4 : 1	0.44	0.32	0.27	<b>0.31</b>	1.000
<b>9</b>	40.8 : 1	0.50	0.26	0.14	<b>0.24</b>	0.959	<b>27</b>	20.4 : 1	0.39	0.38	0.39	<b>0.39</b>	0.979
<b>10</b>	81.6 : 1	0.70	0.44	0.28	<b>0.40</b>	0.936	<b>28</b>	40.8 : 1	0.26	0.30	0.35	<b>0.32</b>	0.992
<b>11</b>	20.4 : 1	0.95	0.53	0.34	<b>0.51</b>	0.945	<b>29</b>	20.4 : 1	0.31	0.18	0.15	<b>0.19</b>	0.962
<b>12</b>	40.8 : 1	0.86	0.48	0.27	<b>0.44</b>	0.958	<b>30</b>	20.4 : 1	0.34	0.18	0.15	<b>0.19</b>	0.956
<b>13</b>	81.6 : 1	0.82	0.68	0.74	<b>0.73</b>	0.950	<b>31</b>	20.4 : 1	0.21	0.12	0.07	<b>0.11</b>	0.956
<b>14</b>	40.8 : 1	0.92	0.81	0.94	<b>0.89</b>	0.991	<b>32</b>	20.4 : 1	0.20	0.13	0.10	<b>0.13</b>	0.958
<b>15</b>	20.4 : 1	0.66	0.61	0.70	<b>0.66</b>	0.954	<b>33</b>	20.4 : 1	0.23	0.08	0.06	<b>0.09</b>	0.984
<b>16</b>	20.4 : 1	0.20	0.25	0.33	<b>0.28</b>	0.946	<b>34</b>	20.4 : 1	0.12	0.10	0.12	<b>0.11</b>	0.963
<b>17</b>	20.4 : 1	0.63	0.47	0.61	<b>0.57</b>	0.820	<b>35</b>	20.4 : 1	0.18	0.12	0.12	<b>0.13</b>	0.999
<b>18</b>	20.4 : 1	0.92	0.59	0.41	<b>0.55</b>	0.968	<b>36</b>	20.4 : 1	0.15	0.13	0.14	<b>0.14</b>	0.999
<b>19</b>	40.8 : 1	0.84	0.81	0.91	<b>0.87</b>	0.967	<b>65</b>	20.4 : 1	0.19	0.19	0.19	<b>0.19</b>	0.908
<b>20</b>	40.8 : 1	0.26	0.14	0.08	<b>0.13</b>	0.996	<b>66</b>	20.4 : 1	0.54	0.44	0.37	<b>0.42</b>	0.989
<b>21</b>	20.4 : 1	0.31	0.25	0.24	<b>0.25</b>	0.999	<b>67</b>	20.4 : 1	0.48	0.36	0.28	<b>0.34</b>	0.983
<b>22</b>	20.4 : 1	0.23	0.16	0.15	<b>0.16</b>	0.956	<b>68</b>	20.4 : 1	0.21	0.12	0.07	<b>0.11</b>	0.957

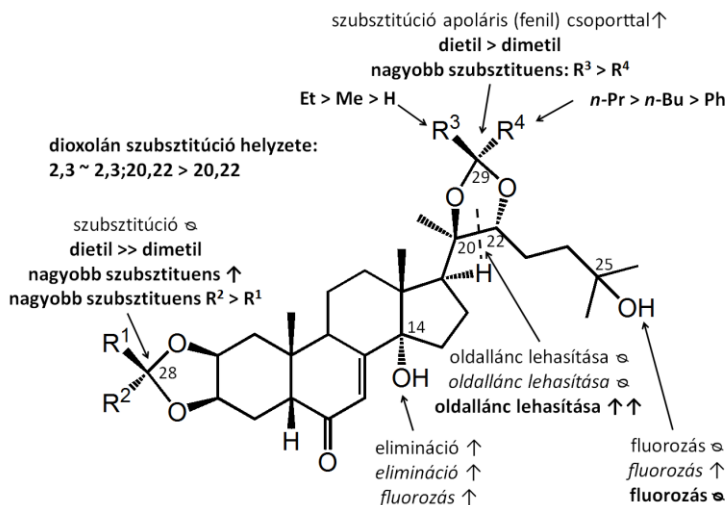
A **37-42** és **56-64** vegyületek önmagukban nem mutattak számottevő antiproliferatív hatást, ennél fogva esetükben nem lehetett kombinációs indexet (CI) kiszámolni. Doxorubicinnel való kombinációs vizsgálatuk azonban a vegyületek jelentős szenzitizáló aktivitását mutatta, ami különösen erős volt az oldallánccal nem rendelkező posztszteron származékok esetében. Általában nagyobb szubsztituens beépítése a 2,3-as helyzetben erősebb hatást eredményezett, ami legkiemelkedőbbnek az izobutil-csoport esetében mutatkozott (lásd, **5. táblázat**, a **37-42** vegyületek adatai nem teljesek, és nincsenek itt bemutatva).

**5. táblázat** – A posztszteron (**51**) és származékainak (**56-64**) kemosztenitizáló hatása L5178 és L5178<sub>MDR</sub> sejteken. Az adatok három párhuzamos mérés átlagát mutatják a standard hiba (SEM) feltüntetésével. A 10 µM koncentrációban alkalmazott **51**-es vegyület (mindkét sejtvonalon), valamint az **56**, **57** és **63** vegyületek (L5178 sejtvonalon) kivételével, minden IC<sub>50</sub> érték  $p < 0,01$  szignifikanciával eltér a doxorubicinra kapott értéktől, egy szempontú ANOVA, és azt követő Dunnett-féle post hoc teszt alapján.

vegyület	a doxorubicin IC <sub>50</sub> (µM) értéke			
	L5178		L5178 <sub>MDR</sub>	
	10 µM	25 µM	10 µM	25 µM
<b>kontroll</b>	0.41 ± 0.02	0.41 ± 0.02	11.83 ± 0.64	11.83 ± 0.64
<b>51</b>	0.37 ± 0.01	0.29 ± 0.01	13.22 ± 0.44	7.55 ± 0.56
<b>56</b>	0.34 ± 0.02	0.23 ± 0.01	3.80 ± 0.10	1.77 ± 0.08
<b>57</b>	0.33 ± 0.01	0.15 ± 0.004	2.74 ± 0.66	1.39 ± 0.06
<b>58</b>	0.26 ± 0.02	0.17 ± 0.007	1.74 ± 0.11	0.87 ± 0.08
<b>59</b>	0.28 ± 0.02	0.20 ± 0.01	6.81 ± 0.33	3.00 ± 0.09
<b>60</b>	0.21 ± 0.002	0.15 ± 0.01	1.56 ± 0.08	0.79 ± 0.05
<b>61</b>	0.18 ± 0.003	0.12 ± 0.002	0.43 ± 0.02	0.17 ± 0.005
<b>62</b>	0.19 ± 0.01	0.11 ± 0.003	2.60 ± 0.11	1.40 ± 0.08
<b>63</b>	0.34 ± 0.02	0.26 ± 0.04	2.23 ± 0.14	1.47 ± 0.08
<b>64</b>	0.24 ± 0.02	0.23 ± 0.02	1.59 ± 0.02	0.97 ± 0.03

Tekintve, hogy a 20E némely 20,22-monoszubsztituált származéka (**7**, **9**, **12** és **18**), valamint a posztszteron származékainak (**56-64**) többsége, alacsony FAR értékek mellett, jelentősen növelték a multidrog-rezisztens egér limfóma sejtek érzékenységet doxorubicinnel szemben, ezek a vegyületek feltehetően nem az ABCB1 pumpa funkcionális gátlása révén fejtik ki hatásukat. Ez különösen értékesé teszi ezeket a vegyületeket, tekintve, hogy a több évtizedes erőfeszítések sem vezettek klinikumban is alkalmazható efflux gátló kifejlesztésére, az MDR problémájának reménybeli megoldásához nagy szükség van új megközelítésekre. A megfigyelt szerkezet-hatás összefüggések a **6. ábrán** láthatók.





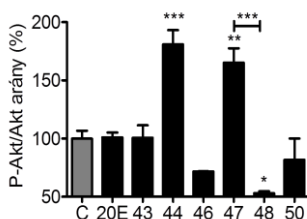
**6. ábra** – Ekdisztteroid dioxolánok (6-42 és 56-68) szerkezet-hatás összefüggései. A betűtípusok jelentése: normál – antiproliferatív aktivitásra gyakorolt hatás; *dőlt* – ABCB1 pumpagátlása gyakorolt hatás; *félkövér* – doxorubicinnel szembeni kemoszenzitizálásra gyakorolt hatás. A „nagyobb mint” jelölések erősebb szinergizmust jelölnek, a ↑ aktivitás-növekedést jelez, a ⊗ jelzés esetén a szerkezetbeni változtatásnak nincs jelentős hatása a vegyület aktivitására

Az **1**, **6** és **20** jelzésű vegyületeket az egér limfóma sejteken kívül humán sejtvonalakon (kettő emlőrák és kettő prosztatarák), valamint a doxorubicin mellett eltérő hatásmechanizmusú kemoterápiás szerekkel (paklitaxel, ciszplatín) való kombinációban is teszteltük. A **20**-as jelzésű vegyület hatékonyan növelte azon nem-rezisztens humán sejtvonalak érzékenységét is, melyek vagy nem (MCF7), vagy csak igen kis mértékben (LNCaP) expresszálják az ABCB1 transzportert. Ez a megfigyelés alátámasztja azt a feltételezésünket, miszerint a kevésbé poláris ekdisztteroidok nem, vagy nem kizárólag az ABCB1 gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. A **6**-os vegyület kevésbé volt aktív, mint a **20**-as, és az esetek többségében az **1**-es vegyület hatása elhanyagolhatóan bizonyult. Érdekes módon, mindhárom vegyület csökkentette a sejtek érzékenységét ciszplatinnal szemben (lásd, **6. táblázat**).

Egyes dioxolán származékokat (**20**, **31**, **33**, **34**, **36**) – melyek potenciálisan képesek átjutni a vér-agy gáton – SH-SY5Y neuroblasztóma sejtvonalon is teszteltünk vinkrisztinnel kombinációban. Mindegyik vizsgált vegyület dóziszfüggően szenzitizálta a sejteket, s közülük a **31**-es számú bizonyult leghatékonyabbnak: 10 µM koncentrációban alkalmazva a

vinkrisztin  $IC_{50}$  értékét három nagyságrenddel, mintegy  $0,056 \pm 0,03$  nM értékre csökkentette. A citotoxikus hatás ilyen nagymértékű fokozódása arra utal, hogy a vizsgált neuroblasztóma sejtvonal különösen érzékeny az alkalmazott kombinációs kezelésre.

Az oxidált ekdiszteroid származékok (**43-50**, a **45** és **49** kivételével) Akt-foszforilációra gyakorolt hatását C2C12 vázizomrostokon vizsgáltuk. Míg a **44** és **47**-es számú vegyületek jelentősen fokozták az Akt-foszforiláció mértékét, addig a **48**-as számú vegyület – a **47**-es vegyület dezmotróp párja –, érdekes módon, ellentétes hatást mutatott az alkalmazott koncentrációban (lásd: **7. ábra**). Az izomerek bioaktivitásában észlelt különös eltérés mechanizmusát jövőbeli vizsgálatok kell, hogy tisztázzák.



**7. ábra** – A **43-44**, **46-48** és **50** vegyületek Akt-foszforilációra gyakorolt hatása rágszálós vázizom-sejteken. A Western blot mennyiségi elemzése ImageJ szoftverrel történt; a hibásávok a standard hibát (SEM) jelölik; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$  egy szempontú ANOVA és azt követő Bonferroni-féle post hoc teszt alapján; \*:  $p < 0,05$  egy szempontú ANOVA alapján a **47** és **48**-as vegyületek kontrollal (C) való összehasonlítását követő Dunnett-féle post hoc teszt alapján;  $n = 2-5$ .

## ÖSSZEFOGLALÁS

- Összesen 63 – köztük 46 új – ekdiszteroid származékot állítottunk elő 20-hidroxi-ekdizonból és más természetes eredetű ekdiszteroidokból, dioxolán-képzés, bázis-katalizált auto-oxidáció, az oldallánc lehasítása és fluorozás által.
- A dioxolán származékok többsége, különösen is a 20E 2,3-monoszubsztituált- (**37-42**) és a posztszteron származékai (**56-60** és **62-64**) nagyon gyenge antiproliferatív hatású volt.
- A **6-36** és **56-68** vegyületek közül némelyek erősen gátolták az ABCB1 transzportert, többségük azonban gyenge gátló hatást mutatott, egyes vegyületek (**56-60** és **62-64**) pedig teljesen inaktívnak bizonyultak ezekben a vizsgálatokban.
- Az ekdiszteroid-dioxolánok (**6-42** és **56-64**) szinergizmust mutattak doxorubicinnel az egér limfóma sejteken és különösen az MDR sejtvonalon, s ez a diszubsztituált dioxolánok és a posztszteron származékok esetében volt a legerősebb. Egyes

kiválasztott vegyületek erősítették a paklitaxel, ill. a vinkrisztin hatását más sejtvonalakon is, a ciszplatin hatását ugyanakkor csökkentették. Az SH-SY5Y neuroblasztóma sejtvonal bizonyult a legérzékenyebbnek az ekdiszteroid dioxolánok vinkrisztinnel való kombinációjával szemben.

- Az ekdiszteroid dioxolánokkal kapcsolatos szerkezet-hatás összefüggések azt mutatták, hogy egyes vegyületek ugyan nem gátolták az ABCB1 transzportert, mégis kifejezetten szelektív, erős szenzitizáló hatást gyakoroltak az ABCB1-t expresszáló rákos sejtekre.
- Az egyes oxidált ekdiszteroid származékok (**43-50**) eltérő módon befolyásolták az Akt-foszforilációt C2C12 izomrostokon, amely hatásbeli különbség figyelemre méltó a **47** és **48**-as számú dezmotróp pár esetében. Ilyen eltérő hatást mutató dezmotróp párról – tudomásunk szerint – elsőként számolunk be.
- Új szerkezet-hatás összefüggéseket írtunk le az ekdiszteroid dioxolánok (**6-42** és **56-68**) antiproliferatív, ABCB1-gátló és kemoszenzitizáló hatására vonatkozóan. Jellemzően a dioxolángyűrű-képzés és az oldallánc lehasítása növeli a kemoszenzitizáló hatást.
- Eredményeink alapján az előállított vegyületek közül a posztsteron dioxolán származékai (**56-64**) bizonyulnak legígéretesebbnek jövőbeli kutatások szempontjából.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenek előtt szeretném kifejezni őszinte köszönetemet témavezetőmnek, *Dr. Hunyadi Attilának*, a Ph.D. tanulmányaim során nyújtott kitartó támogatásáért, türelméért, motiválásáért és szakmai útmutatásáért. Segítsége végigkísért kutatómunkám és a disszertáció elkészítése alatt.

Köszönettel tartozom *Prof. Hohmann Judit* intézetvezető dékánasszonynak kutatómunkám támogatásáért, és a lehetőségért, hogy intézetében tanulhattam.

Hálásan köszönöm *Dr. Ana Martins*-nak az előállított vegyületek tumorelleses hatásának több szempontból való megvizsgálását, valamint *Dr. Tusty-Jiuan Hsieh*-nek az Akt-foszforilációs biológiai vizsgálatok elvégzését.

Köszönöm *Prof. Tóth Gábornak* és *Dr. Simon Andrásnak* az NMR vizsgálatok kivitelezését, valamint *Dr. Jedlinszki Nikolettának* és *Csorba Attilának* a tömegspektrometriás mérések megvalósítását.

Szeretném kifejezni köszönetemet *Prof. Viranga Tillekeratne*-nek is, aki lehetőséget biztosított, hogy kutatócsoportjához gyakornokként csatlakozzam a Toledói Egyetemen, és támogatásával segítette ekdiszteroidok fluorozásával kapcsolatos munkámat.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni *Hevérné Herke Ibolyának*, aki széleskörű laboratóriumi munkatapasztalatával alapjaiban segítette Ph.D. tanulmányomat.

Hálás vagyok szerzőtársaimnak is együttműködésükért, munkájukért.

Köszönöm a Farmakognóziai Intézet valamennyi munkatársának Ph.D. tanulmányaimhoz nyújtott segítségét, és azt az általuk biztosított nagyszerű légkört, melyben én is dolgozhattam. Köszönöm Ph.D. hallgató társaimnak is az együtt töltött időt, és az évek során közösen átélt élményeket, munkám támogatását.

Hálásan köszönöm családomnak és barátaimnak azt a szeretetet és támogatást, amellyel erőt adtak nekem a mindennapokhoz, Ph.D.-s éveim alatt.

### AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Martins, A.; **Csábi, J.**; Balázs, A.; Kitka, D.; Amaral, L.; Molnár, J.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Ecdysteroid Dioxolanes as MDR Modulators in Cancer. *Molecules*, **2013**, 18(12), 15255-15275.  
(Megosztott első szerző) **IF: 2.095**
- II. Balázs, A.; Hunyadi, A.; **Csábi, J.**; Jedlinszki, N.; Martins, A.; Simon, A.; Tóth, G.; <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR investigation of 20-hydroxyecdysone dioxolane derivatives, a novel group of MDR modulator agents. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2013**, 51(12), 830-836.  
**IF: 1.559**
- III. Martins, A.; Sipos, P.; Dér, K.; **Csábi, J.**; Miklós, W.; Berger, W.; Zalutnai, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Szabó-Révész, P.; Hunyadi, A.; Ecdysteroids Sensitize MDR and Non-MDR Cancer Cell Lines to Doxorubicin, Paclitaxel, and Vincristine but Tend to Protect Them from Cisplatin. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 895360.  
**IF: 2.134**
- IV. **Csábi, J.**; Hsieh, T.-J.; Hasanpour, F.; Martins, A.; Kele, Z.; Gáti, T.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Oxidized Metabolites of 20-Hydroxyecdysone and Their Activity on Skeletal Muscle Cells: Preparation of a Pair of Desmotropes with Opposite Bioactivities. *Journal of Natural Products*, **2015**, 78(10), 2339-2345.  
**IF: 3.662**
- V. Gáti, T.; Simon, A.; Hunyadi, A.; **Csábi, J.**; Kele, Z.; Tóth, G.; New ring-rearranged metabolite of 20-hydroxyecdysone obtained by base-catalyzed auto-oxidation. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2016**, 54, 391-395.  
**IF: 1.226\***
- VI. **Csábi, J.**; Martins, A.; Sinka, I.; Csorba, A.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Tóth, G.; Tillekeratne, L.M.V.; Hunyadi, A.; Synthesis and *in vitro* evaluation of the antitumor potential and chemo-sensitizing activity of fluorinated ecdysteroid derivatives. *Medicinal Chemical Communications*, **2016**, 7, 2282-2289.  
(Címlapon szereplő cikk) **IF: 2.319\***

VII. Müller, J.; Martins, A.; **Csábi, J.**; Fenyvesi, F.; Könczöl, Á.; Hunyadi, A.; Balogh, T.Gy.; BBB penetration-targeting physicochemical lead selection: Ecdysteroids as chemosensitizers against CNS tumors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2017**, 96, 571-577.

**IF: 3.773\***

VIII. Hunyadi, A.; **Csábi, J.**; Martins, A.; Molnár, J.; Balázs, A.; Tóth, G.; Backstabbing P-gp: side-chain cleaved ecdysteroid 2,3-dioxolanes hyper-sensitize MDR cancer cells to doxorubicin without efflux inhibition. *Molecules*, **2017**, 22, 199.

**IF: 2.465\***

\*2015. évi számítás alapján.

## EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

I. Lai, W-C.; Dankó, B.; **Csábi, J.**; Kele, Z.; Chang, F-R.; Pascu, M-L.; Gáti, T.; Simon, A.; Amaral, L.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Rapid, laser-induced conversion of 20-hydroxyecdysone – A follow-up study on the products obtained. *Steroids*, **2014**, 89, 56-62.

**IF: 2.639**

## AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓ ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK:

1. **Csábi, J.**; Martins, A.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Further insights into the SAR of ecdysteroids – synthesis and MDR-modulator activity of novel dioxolane derivatives. A Meeting of COST Action CM0804: “Chemical Biology with Natural Products”. Törökország, Izmir, 2013. máj. 6-8.
2. **Csábi, J.**; Martins, A.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Ecdysterid dioxolane derivatives as novel MDR-modulators. *Trends in natural products research: a young scientists meeting of PSE and ÖPhG*. Ausztria, Obergurgl, 2013. júl. 21-25.
3. **Csábi, J.**; Martins, A.; Balázs, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Félszintetikus ekdiszteroid-származékok előállítása és multidrog-rezisztenciára kifejtett hatásuk vizsgálata. *Fiatal Gyógynövénykutatók Fóruma: A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógynövény Szakosztályának tudományos konferenciája*. Magyarország, Budakalász, 2014. febr. 14.
4. **Csábi, J.**; Martins, A.; Balázs, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Semi-synthesis of ecdysteroid-derivatives and their effect on multidrug-resistance. *COST Action – Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells: 2<sup>nd</sup> Working Group Meeting*. Magyarország, Budapest, 2014. márc. 27-28.

5. **Csábi, J.**; Martins, A.; Balázs, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Természetes eredetű ekdiszteroid-származékok: félszintézis és multidrog-rezisztenciára kifejtett hatás. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus*. Magyarország, Budapest, 2014. ápr. 10-12.
6. **Csábi, J.**; Martins, A.; Balázs, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Simon, A.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Synthesis of 2,3-dioxolane substituted ecdysteroids as potential MDR-modulators. *Trends in Natural Products Research*. Csehország, Olomouc, 2014. jún. 23-25.
7. Martins, A.; **Csábi, J.**; Amaral, L.; Molnár, J.; Hunyadi, A.; Combination effect of ecdysteroid 2,3-dioxolanes and doxorubicin against MDR resistant cancer. *62<sup>nd</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research – GA 2014*. Portugália, Guimaraes, 2014. aug. 31. – szept. 4.
8. Martins, A.; **Csábi, J.**; Molnár, J.; Amaral, L.; Hunyadi, A.; Ecdysteroids potentiate the activity of doxorubicin in cancer. *Ninth International Conference of Anticancer Research*. Görögország, 2014. okt. 6-10.
9. **Csábi, J.**; Hsieh, T.-J.; Hasanpour, F.; Martins, A.; Kele, Z.; Gáti, T.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Base-catalyzed auto-oxidation of 20-hydroxyecdysone: Preparation and biological activity of the products. *XII. International Congress of Young Chemists: YoungChem 2014*. Lengyelország, Szczecin, 2014. okt. 8-10.
10. **Csábi, J.**; Hsieh, T.-J.; Hasanpour, F.; Martins, A.; Kele, Z.; Gáti, T.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Új, bioaktív ekdiszteroidok előállítása a 20-hidroxiiekdizon bázis-katalizált autooxidációjával. *MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottságának ülése*. Magyarország, Szeged, 2014. okt. 31.
11. **Csábi, J.**; Hsieh, T.-J.; Hasanpour, F.; Martins, A.; Kele, Z.; Gáti, T.; Tóth, G.; Vidakovic, M.; Hunyadi, A.; Oxidized metabolites of 20-hydroxyecdysone and their activity on the Akt phosphorylation. *Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells, 3<sup>rd</sup> Working Group Meeting, COST ACTION CM1106*. Görögország, Athén, 2015. márc. 26-27.
12. **Csábi, J.**; Martins, A.; Balázs, A.; Amaral, L.; Molnár, J.; Tóth, G.; Hunyadi, A.; Synthesis and SAR of ecdysteroid derivatives as adjuvant anticancer agents. *63<sup>rd</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research*. Magyarország, Budapest, Hungary, 2015. aug. 23-27.
13. **Csábi, J.**; 2,3-as helyzetben szubsztituált posztzszeron-származékok előállítása és tumorelleses hatásának *in vitro* vizsgálata. *XII. Clauder Ottó Emlékverseny – 2016*. Magyarország, Budapest, 2016. október 20-21.



